

学位論文の要旨

# Bayesian response adaptive randomization using longitudinal outcomes

(経時測定アウトカムデータを考慮したベイズ流適応的ランダム化)

Tomoyoshi Hatayama

畑山 知慶

Biostatistics

Yokohama City University Graduate School of Medicine

横浜市立大学 大学院医学研究科 医科学専攻 臨床統計学

(Research Supervisor : Satoshi Morita,Professor)

(研究指導教員 : 森田 智視 教授)

京都大学 大学院医学研究科 臨床研究総合センター

医学統計生物情報学

(Doctoral Supervisor : Takeharu Yamanaka,Professor)

(指導教員 : 山中 竹春 教授)

# Bayesian response adaptive randomization using longitudinal outcomes

(経時測定アウトカムデータを考慮したベイズ流適応的ランダム化)

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pst.1695/full>

## 1. 序論

新規治療の開発では、その有効性と安全性の評価のためにランダム化比較試験が行われる。ランダム化の方法としてシンプルに患者をランダムに治療群に割り付ける方法である完全ランダム化法(Complete randomization)があるが、試験期間中に集積される患者アウトカムデータに基づいてより有効性の期待出来る治療群へ高い確率で患者を割り付ける方法として適応的ランダム化(Response adaptive randomization)が提案されている。

慢性疾患の治療に対する試験では経時的に患者アウトカムを測定し、評価することが多い。例えば、Chronic kidney disease(CKD)の治療の比較の場合には、estimated glomerular filtration rate (eGFR)を6ヶ月～12ヶ月以上の期間にわたって観察をすることがあるだろう。経時的に患者アウトカムを測定する試験では、最終測定時点におけるベースラインからの変化量など、最終時点の測定値が主要なエンドポイントとして設定されることが多いが、最終時点の情報のみに基づく適応的ランダム化法は、適応的ランダム化の適用開始が遅れ、多くの患者をより有効な治療群に割り付けることが出来なくなる。そのため、本研究では、試験開始からより短い期間で適応的ランダム化の適用を開始し、より効果的に適応的ランダム化を適用するために、最終時点の情報だけではなく、経時的に測定される患者アウトカムデータも用いる適応的ランダム化の方法である経時アウトカム適応的ランダム化法(Response adaptive randomization method using longitudinal outcomes)を提案する。また、適応的ランダム化を適用することによって治療群間の患者数に偏りが生じる。そのことにより、検出力が低下することが知られている。そこで、本研究では、検出力が大きく低下することを防ぐことを目的に適応的ランダム化の割り付け確率を調節する調整項についても提案する。

本研究では、経時アウトカム適応的ランダム化法を提案し、その性能を評価するために、最終アウトカムの情報に基づいて割り付け確率を算出する最終アウトカム適応的ランダム化法(Response adaptive randomization method based on final outcomes) および完全ランダム化法による等比割り付け(Equal randomization)とシミュレーションにより性能の比較を行う。

## 2. 方法

治療 $i$  ( $i = 1, \dots, K$ ,  $K \geq 2$ )群に $j$  ( $j = 1, \dots, n_i$ )番目に割り付けられた患者の時点 $t$  ( $t = 0, \dots, T$ )における患者アウトカムを $y_{ijt}$ とする．試験終了時に，全患者の最終アウトカムの評価が完了した際，各治療群における最終アウトカムのベースラインからの変化量を比較する．治療 $i$ 群に $j$ 番目に割り付けられた患者の最終アウトカム( $t = T$ )のベースライン( $t = 0$ )からの変化量を

$$z_{ij} = y_{ijT} - y_{ij0}$$

と表す． $z_{ij}$ は平均 $\mu_i$ ，分散 $\sigma_z^2$ の正規分布 $N(\mu_i, \sigma_z^2)$ に従うとする．この時，以下の条件を満たした治療群 $i$ を有効な治療群とする．

$$p(\mu_i = \max\{\mu_1, \dots, \mu_K\} | D^{FO, ful}) > 0.95$$

### 経時アウトカム適応的ランダム化

提案する経時アウトカム適応的ランダム化では最終アウトカムだけでなく観察期間途中の患者アウトカムの情報も用いて新規組み入れ患者の割り付け確率を算出する．治療 $i$ 群に $j$ 番目に割り付けられた患者の時点 $t$ における患者アウトカム $y_{ijt}$ を線形混合モデル(Laird and Ware, 1982)を用いて以下の様にモデル化する．

$$y_{ijt} = \alpha + a_{ij} + (\beta_i + b_{ij}) \cdot t + e_{ijt}$$

$$\begin{pmatrix} a_{ij} \\ b_{ij} \end{pmatrix} \sim N(0, \Sigma)$$

$$e_{ijt} \sim N(0, \sigma_e^2)$$

$$\Sigma \sim \text{invWishart}(2, \Delta), \quad (\Delta = \text{diag}(0.001, 0.001))$$

ここで， $\alpha$ は切片であり， $t = 0$ における患者アウトカムの値を表す．また， $\beta_i$ は治療 $i$ に割り付けられた患者の時間 $t$ に対する傾きを表す． $a_{ij}$ と $b_{ij}$ は治療 $i$ 群に $j$ 番目に割り付けられた患者のランダム切片とランダム係数である． $e_{ijt}$ はランダムエラーを表す．

経時アウトカム適応的ランダム化では，以下の様に，患者アウトカムの時間 $t$ に対する傾きの治療群間の比較に基づいて割り付け確率の算出を行い，割り付け確率 $r_i^{long}(D^{long})$ で治療 $i$ に新規組み入れ患者を割り付ける．

$$r_i^{long}(D^{long}) = \frac{p(\beta_i = \max\{\beta_1, \dots, \beta_K\} | D^{long})^c}{\sum_{k=1}^K p(\beta_k = \max\{\beta_1, \dots, \beta_K\} | D^{long})^c}$$

ただし， $D^{long}$ は試験開始から割り付け確率算出時点までに得られた全患者アウトカムデータとする．また， $D^{long}$ は新たに患者アウトカムが観察された場合には随時更新される． $c$ はチューニングパラメータであり本研究では 1/2 を用いる．

### 最終アウトカム適応的ランダム化

最終アウトカム適応的ランダム化では、最終アウトカムのベースラインからの変化量の治療群間の比較に基づいて割り付け確率を算出する。

$$r_i^{FO}(D^{FO}) = \frac{p(\mu_i = \max\{\mu_1, \dots, \mu_K\} | D^{FO})^c}{\sum_{k=1}^K p(\mu_k = \max\{\mu_1, \dots, \mu_K\} | D^{FO})^c}$$

ただし、 $D^{FO}$ は試験開始から割り付け確率算出時点までに得られた最終アウトカムのベースラインからの変化量のデータとする。

### 調整項

適応的ランダム化を適用することで生じる治療群間の患者数の偏りによって、患者を群間に完全に等しい人数割り付ける場合と比べて治療効果の推定精度が低下し、検出力が低下する。本研究では、群間の患者数が大きく偏ることによる検出力の低下を表す指標として予測検出力を用いる。予測検出力が事前に指定した値を上回らない限り、完全ランダム化による等比割り付けを行うことで検出力の極端な低下を防ぐ。

### **3. 結果と考察**

シミュレーションの結果、提案した経時アウトカム適応的ランダム化法は、最終アウトカム適応的ランダム化法よりも多くの患者を有効な治療群に割り付けることが出来ることが示された。また、経時アウトカム適応的ランダム化法は、治療群間の患者数の不均衡が大きくなり、最終アウトカム適応的ランダム化法よりも検出力が低下することがあったが、調整項を組み込むことで、検出力の低下が小さく抑えられ、尚且つ、最終アウトカム適応的ランダム化法よりも多くの患者を有効な治療群に割り付けることが出来ることが示された。

### **参考文献**

Laird, N.M. and Ware, J.H. (1982). Random-effects models for longitudinal data. *Biometrics*, 38, 963-974.

## 論文目録

### I 主論文

Bayesian response adaptive randomization using longitudinal outcomes.

Tomoyoshi Hatayama, Satoshi Morita, Kentaro Sakamaki: Pharmaceutical statistics. Vol. 14, Issue 5, pages 369–376, 23 JUN 2015.

DOI: 10.1002/pst.1695.

### II 副論文

なし

### III 参考論文

なし